

## *In Silico* Molecular Docking Studies of Novel Acridine Derivative Inhibiting Acetylcholinesterase for Alzheimer's Disease Treatment

M. MAGESH <sup>1</sup>, Venu KOLA <sup>2</sup>, R. SENTHILRAJ <sup>3</sup>\*, Evelyn Sharon SUKUMARAN <sup>3</sup>, B. KEERTHIKA <sup>1</sup>, BHUVANESHWARI <sup>1</sup>, PAVITHRA <sup>1</sup> & D. MAHALAKSHMI <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Chemistry, Saveetha College of Pharmacy, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences, SIMATS Thandalam, Chennai 602117, India

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Seva Shikshan Prasarak Mandal's Dr. N.J. Paulbudhe College of Pharmacy, Savedi, Ahmednagar, Maharashtra-414003

<sup>3</sup> Faculty of Pharmacy, Dr.M.G.R Educational and Research Institute, Vellappanchavadi, Chennai 600077, India

**SUMMARY.** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative brain disorder that causes diminished memory and cognitive decline, and it affects millions of people throughout the world. In particular, acetylcholinesterase (AChE) inhibitors have been studied as a means of studying the cholinergic system, since low acetylcholine levels, T protein aggregation, oxidative stress, inflammatory processes, and abnormal beta-amyloid, are all related to AD. For the aim of ADMET experiments for cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease, a series of new acridine scaffolds were developed, docked, and predicted in this research. When compared to normal Donepezil, the proposed compound showed improved docking studies in the binding region of acetylcholinesterase enzyme when utilizing the Pyrex docking program. Compound 55 (12.6 Kcal/mol) was the most widely proposed new acridine derivative, and its inhibitory activity against AChE was mediated by two hydrogen bonding interactions. Pharmacokinetic and drug-like properties were predicted *in vitro* using Swiss ADME software. The pharmacokinetic characteristics of the synthetic compounds suggest that they may be effective cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease.

**RESUMEN.** La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral neurodegenerativo que causa disminución de la memoria y deterioro cognitivo, y afecta a millones de personas en todo el mundo. En particular, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) se han estudiado como un medio para estudiar el sistema colinérgico, ya que los niveles bajos de acetilcolina, la agregación de la proteína T, el estrés oxidativo, los procesos inflamatorios y el beta-amiloide anormal están todos relacionados con la EA. Con el objetivo de los experimentos ADMET para inhibidores de la colinesterasa contra la enfermedad de Alzheimer, en esta investigación se desarrollaron, acoplaron y predijeron una serie de nuevos andamios de acridina. En comparación con el Donepezil normal, el compuesto propuesto mostró estudios de acoplamiento mejorados en la región de unión de la enzima acetilcolinesterasa cuando se utiliza el programa de acoplamiento Pyrex. El compuesto 55 (12,6 Kcal/mol) fue el nuevo derivado de acridina propuesto más ampliamente, y su actividad inhibidora contra la AChE estuvo mediada por dos interacciones de enlaces de hidrógeno. Las propiedades farmacocinéticas y similares a las de los fármacos se predijeron *in vitro* utilizando el software suizo ADME. Las características farmacocinéticas de los compuestos sintéticos sugieren que pueden ser inhibidores eficaces de la colinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

**KEY WORDS:** acetylcholinesterase, acridine derivatives, Alzheimer's disease, inhibitory activity, molecular docking, pharmacokinetic studies.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: senthilrajbt@gmail.com